



(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  A61K 35/78		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/14078  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Mai 1996 (17.05.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE95/01531  (22) Internationales Anmeldedatum: 6. November 1995 (06.11.95)		(81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: P 44 39 613.9 5. November 1994 (05.11.94) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): SCHAPER & BRÜMMER GMBH & CO. KG [DE/DE]; Bahnhofstrasse 35, D-38259 Salzgitter (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): SCHNEIDER, Peter [DE/DE]; Hubertusstrasse 32, D-38259 Salzgitter (DE). BEUSCHER, Norbert [DE/DE]; Katzenwiesenring 22, D-38259 Salzgitter (DE).			
(74) Anwälte: LINS, Edgar usw.; Gramm, Lins & Partner, Theodor-Heuss-Strasse 1, D-38122 Braunschweig (DE).			

(54) Title: EXTRACT OF CRATAEGUS, PROCESS FOR PRODUCING IT AND ITS USE

(54) Bezeichnung: EXTRAKT VON CRATAEGUS, VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG UND SEINE VERWENDUNG

## (57) Abstract

A special extract from the leaves, flowers and/or fruit of *Crataegus monogyna* or *Crataegus oxyacantha* is produced by extraction with a prior art extraction agent, making an aqueous solution of the extract, heating the aqueous solution to form high-molecular condensable flavanes and filtering the components thrown down on heating. The extract thus produced is particularly pharmaceutically effective and is suitable in particular of the treatment of allergic diseases and even non-allergic asthma.

## (57) Zusammenfassung

Ein spezieller Extrakt aus Blättern, Blüten und/oder Früchten von *Crataegus monogyna* oder *Crataegus oxyacantha* wird mit folgenden Verfahrensschritten hergestellt: Extraktion mit einem herkömmlichen Extraktionsmittel, Herstellung einer wässrigen Lösung des Extraktes, Erhitzen der wässrigen Lösung zur Bildung höhernmolekularer kondensierbarer Flavane, Abfiltrieren der bei Erhitzen ausgefällten Bestandteile. Der so hergestellte Extrakt weist eine besondere pharmazeutische Wirksamkeit auf und ist insbesondere zur Behandlung allergischer Erkrankungen und auch des nicht allergischen Asthmas geeignet.

#### ***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

**Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.**

AT	Oesterreich	GA	Gabon	MR	Mauritanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LJ	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

**Beschreibung****Extrakt von Crataegus, Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines speziellen Extraktes aus Blättern, Blüten und/oder Früchten von Crataegus monogyna oder Crataegus oxyacantha. Die Erfindung betrifft ferner einen mit dem Verfahren herstellbaren speziellen Extrakt sowie die Verwendung des Extraktes zur Behandlung allergischer Erkrankungen oder von intrinsischem oder extrinsischem Asthma.

Allergische Erkrankungen vom Soforttyp (Typ I-Allergie) sind zum großen Teil durch eine erhöhte Immunglobulin E (IgE)-Synthese, u. a. verursacht durch Allergene aus der Umwelt, charakterisiert. Als Beispiel für eine allergische Erkrankung vom Soforttyp ist die allergische Rhinitis (Heuschnupfen) des Menschen zu nennen.

Neben der Allergie vom Typ I gibt es weitere Allergieformen (zytotoxische und immunkomplexvermittelte Formen (Typen II und III) und die Spätform (Typ IV-Allergie)). Typische Erkrankungen vom Typ IV sind Kontaktekzeme, die chronische extrinsische allergische Alveolitis und die iatrogene, interstitielle Pneumopathie.

Die Erkennung des Allergens durch das Immunsystem erfolgt durch Major-Histocompatibility-Complex-Class II-positive Zellen und spezifische T-Helfer-Lymphozyten. Die T-Zellen stimulieren B-Zellen zur Produktion von Allergen-spezifischem IgE. Das sezernierte IgE bindet bevorzugt an Fc-epsilon-Rezeptoren auf Mastzellen und Basophilen, wodurch diese sensibilisiert werden. Die Rezeptoren sind über einen zweiten Ast mit dem Allergen verbunden ("Bridging").

In der Folge des Bridgings werden Histamin, Leukotriene und andere sogenannte Mediatoren durch die Zelle ausgeschüttet. Als wichtigste Mediatoren gelten Histamin, Bradykinin, Prostaglandine, Prostacycline, Leukotriene und PAF (Plättchen-aktivierender Faktor).

Die Mediatorenausschüttung kann Entzündungen zur Folge haben.

Das bronchiale Asthma ist die häufigste chronische Erkrankung bei Kindern. In der Pathogenese des Asthmas ist die Bedeutung der Entzündung der Atemwege, bestehend aus einer ödematösen und einer zellulären Komponente, seit langem bekannt (Kerrebijn 1986). Selbst bei milden Formen des Asthmas wurde eine Entzündung der Atemwege nachgewiesen. An dem Entzündungsprozeß sind residente Gewebszellen beteiligt, wie Epithelzellen, Mastzellen und Fibroblasten. Diese Zellen produzieren die genannten Entzündungsmediatoren. Der Auslöser der asthmatischen Entzündungsreaktion ist gewöhnlich ein Allergen; jedoch können auch nicht-allergene Trigger, wie Viren und Irritantien, die Entzündung induzieren. Die Produkte pulmonärer Mastzellen initiieren eine Bronchokonstriktion, wobei andere Zellen, wie Makrophagen und Lymphozyten, die IgE-Rezeptoren besitzen, ebenfalls beteiligt sind. Andere Entzündungszellen werden von den von Mastzellen ausgeschleusten Mediatoren in den Respirationstrakt gelockt. Sind die weiteren Entzündungszellen dort angelangt, weitet sich die Entzündung aus. Verschiedene Faktoren, wie Zigarettenrauch, Viren, Reizstoffe oder Allergene können zur Exazerbation des Asthmas führen.

Allergien werden bisher zumeist prophylaktisch mit Cromoglicinsäure und ihren Derivaten, bzw. therapeutisch mit Antihistaminika behandelt, die die Histaminrezeptoren blockieren. Für die Behandlung asthmatischer Erkrankungen kommen darüber hinaus Corticosteroide,  $\beta_2$ -Agonisten, Xanthinderivate und nichtsteroidale, antientzündliche Substanzen zur Anwendung.

Während die Prophylaxe mit Cromoglicinsäure oft an mangelhafter Compliance der Patienten, infolge der unbequemen Handhabung der Präparate scheitert, ist die Therapie mit den übrigen Substanzen mit zum Teil starken Nebenwirkungen behaftet. Außerdem wurde für Cromoglicinsäure und Nedocromil-Natrium eine starke Tachyphylaxie (Wirkungsminderung nach mehrfacher Applikation in kurzen Zeitabständen) nachgewiesen (Pearce, 1993). Es besteht daher Bedarf an einer risikoarmen Behandlungsmethode, die keinen der zuvor erwähnten Nachteile hat. Eine Therapie mit einem nebenwirkungsfreien Phytotherapeutikum wäre vor allem für Kinder die Therapie der Wahl.

Verschiedene Präparate aus Crataegus monogyna (auch Crataegus laevigata), Crataegus oxyacantha oder anderen im gültigen Deutschen Arzneibuch aufgeführten Crataegus-Arten (Weißdornblätter mit Blüten) werden bisher nach der Monographie der Kommission E beim Bundesgesundheitsamt (Bundesanzeiger Jahrgang 46, Nr. 133 vom 19. Juli 1994, S. 7360) bei nachlassender Leistungsfähigkeit des Herzens entsprechend Stadium II nach NYHA angewandt. Früchte des Weißdorn unterscheiden sich in den pharmakologischen Eigenschaften, sowie der Pharmakokinetik und Toxikologie nur wenig von der Droge Weißdornblätter mit Blüten. Als Wirkstoffe für diese Indikationen wurden bisher Flavonoide, Flavane und Procyanidine nachgewiesen (Ammon et al., 1994a). Eine andere Verwendung ist nicht bekannt.

Kondensierbare Flavane sind 3-Deoxycatechinderivate; sie werden aus dem Spezialextrakt durch Erhitzung unter Zugabe von Salzsäure ausgefällt und können nach Trocknung gravimetrisch bestimmt werden.

Bezüglich des Wirkungsmechanismus von Crataeguspräparationen und -inhaltsstoffen wurde eine Hemmung der Aktivität der Phosphodiesterasen nachgewiesen (Schüssler et al., 1991; Izushi et al., 1992). Weiterhin wird durch Inhaltsstoffe aus Crataegus die Kapillarpermeabilität vermindert (Ammon et al., 1994b). Die Eigenschaft von Procyanidinen als Radikalfänger wurde von Mas-

quelier (1987) beschrieben. Nach Untersuchungen der elektrophysiologischen Änderungen an der glatten Muskulatur menschlicher Koronararterien und am Papillarmuskel von Hunden unter der Einwirkung von Crataegus-Extrakt, die mechanisch zu einer Vaso dilatation und zu einer Zunahme der Kontraktionsamplitude am Herzen führen, fanden Siegel et al. (1994), daß Crataegus-Extrakt als phytopharmakologischer K<sup>+</sup>-Kanalöffner bezeichnet werden kann.

Überraschend wurde nun gefunden, daß die pharmazeutische Wirk samkeit eines herkömmlichen Crataegus-Extraktes (Weißdornextrakt) für bestimmte Indikationen dadurch wesentlich erhöht werden kann, daß der Extrakt durch eine thermische Nachbehand lung modifiziert wird. Die thermische Nachbehandlung führt zur Bildung höhermolekularer kondensierbarer Flavane und läßt einige Bestandteile des Extraktes ausfallen. Durch Abfiltrieren der ausgefällten Bestandteile entsteht somit ein Spezialextrakt, dessen Anteil an kondensierbaren Flavanen höher ist als bei herkömmlichen Extrakten und der weitgehend von zyto toxicischen Substanzen befreit ist.

Der erfindungsgemäße Spezialextrakt hemmt die Freisetzung des die Typ I-Allergie hervorru fenden IgE aus humanen Myelomzellen stark um bis zu ca. 80 %. Dieser Extrakt weist in einem Test system im untersuchten Konzentrationsbereich (50 - 500 µg/ml kondensierbarer Flavane) keine Zytotoxizität auf, so daß er auch in vivo bei Konzentrationen zwischen 5 und 100 ml keine Zytotoxizität aufweist.

Die durch ein auf die Haut aufgetragenes Allergen verursachte Lymphknotenproliferation bei Mäusen konnte durch intravenöse Verabreichung des Spezialextraktes stark vermindert werden.

Durch die Verabreichung des Spezialextraktes per Inhalation konnte der durch Acetylcholin ausgelöste Bronchospasmus stark gehemmt werden.

Die Herstellung des Spezialextraktes weist als ersten Verfahrensschritt die übliche Extraktion mit einem bekannten Extraktionsmittel auf. Beispielsweise wird die zerkleinerte Droge (Früchte und Blätter mit Blüten im Verhältnis 3:1) mit Aceton 40 % extrahiert. Die erfindungsgemäße Nachbehandlung des Extraktes sieht die Befreiung des Extraktes von Aceton und Lösen in gereinigtem Wasser vor. Der Extrakt wird einer Temperaturbehandlung unterworfen und filtriert. Vorzugsweise wird der Extrakt wiederholt auf eine Temperatur über 100 °C erhitzt und jeweils anschließend filtriert. In einem Ausführungsbeispiel ist diese Erhitzung und anschließende Filtration dreimal vorgenommen worden. Anschließend wird der Extrakt auf den gewünschten Gehalt an kondensierbaren Flavanen eingestellt.

Durch diese Vorgehensweise wird der Ausgangsextrakt von unerwünschten Eigenschaften befreit. Er ist unter den gewählten experimentellen Bedingungen nicht toxisch.

Neben der Verwendung des Spezialextraktes für die Behandlung allergischer Erkrankungen eignet sich der Spezialextrakt überraschend auch für die Behandlung von Asthmaerkrankungen aller Art, also auch nicht allergischer Asthmaerkrankungen.

Der Gehalt des Spezialextraktes an kondensierbaren Flavanen liegt zwischen 5 und 100 mg/ml.

Der Spezialextrakt zeigte in biologischen Untersuchungen folgenden Wirkungen:

**Beispiel 1:**

Untersuchung zur Hemmung der IgE-Freisetzung aus humanen U266-Zellen durch einen Spezialextrakt von Crataegus:

Die Wirkung der Inhaltsstoffe des Extraktes von Crataegus wurde in-vitro an Zellen der humanen Myelomlinie U266 (ATCC U266B1 IgE-Myelomzellen) geprüft, die spontan IgE lambda sezernieren.

Gleichzeitig wurde die Toxizität der Probe unter Verwendung eines fluorochromen Farbstoffes untersucht (Beuscher u. Bodinet, 1992).

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse des Toxizitätstestes ließ sich in dem Testsystem die Wirkung des Spezialextraktes auf die IgE-Sekretion bestimmen.

Die U266-Zellen wurden über drei Tage vermehrt (Medium: 85 % RPMI 1640 + 15 % FKS, Inkubation: bei 37 °C, 90 % rel. Luftfeuchte und 5 % CO<sub>2</sub>). Nach 24 Stunden wurde die Testlösung mit den Konzentrationen 450, 225, 112.5 und 56.25 µg/ml an kondensierbaren Flavanen zugegeben (Doppelansatz). Nach weiteren 72 Stunden Inkubation erfolgte eine mikroskopische Beurteilung der Zellen, Zentrifugation und die Abnahme des Zellüberstandes. Der Gehalt an Gesamt-IgE wurde mit Hilfe eines quantitativen fluorometrischen Meßverfahrens bestimmt. Für die Versuchssätze wurde die prozentuale Zu- oder Abnahme des IgE-Gehaltes im Vergleich zur Negativkontrolle ermittelt.

Nach 72 Stunden Inkubation wurde zu einem Parallelansatz der Zellen das Substrat 4-Methylumbelliferyl-heptanoat (4-MeUH) gegeben und der Ansatz für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Die anschließende fluoreszenzoptische Messung der Menge des entstandenen Methylumbelliferon gab Aufschluß über die Zytotoxizität der eingesetzten Probe gegenüber einer Negativkontrolle. Für die Versuchssätze wurde die prozentuale Zu- oder Abnahme der Extinktion im Vergleich zur Negativkontrolle ermittelt.

Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Figur 1 zusammengefaßt. Daraus ergibt sich, daß die Freisetzung von Immunglobulin E aus humanen Myelomzellen durch Inhaltsstoffe des Extraktes von Crataegus bei einer zugesetzten Lösung mit 450 µg/ml kondensierbaren Flavanen im Testansatz um ca. 80 % gehemmt werden kann. Bei dieser Konzentration war für die Zellen keine toxische Wirkung nachweisbar (Figur 2).

**Beispiel 2:****Untersuchung zur Hemmung der allergischen Lymphknotenproliferation durch einen Spezialextrakt von Crataegus:**

Die Hemmung der durch ein Allergen verursachten Lymphknotenproliferation wurde in-vivo geprüft. Jungen, erwachsenen, weiblichen NMRI-Mäusen wurde an vier Tagen im Abstand von jeweils zwei Tagen ein starkes Allergen, gelöst in Aceton/Olivenöl 4:1, in die rasierten Kniefalten beider Seiten eingerieben. Mäuse der Kontrollgruppe erhielten auf gleiche Weise das Vehikel.

Jeweils zwei Stunden vor der Einreibung wurde den Tieren die Testsubstanz in wässriger Lösung intravenös verabreicht. Zwei Tage nach der letzten Applikation wurden die Tiere getötet, und die Kniefaltenlymphknoten beider Seiten wurden präpariert und gewogen. Pro Tier wurde das durchschnittliche Lymphknotengewicht ermittelt, und die Unterschiede in den Lymphknotengewichten wurden zwischen Verumgruppe und Kontrollen bestimmt. Eine starke dosisabhängige Hemmung der Lymphknotenproliferation durch Inhaltsstoffe von Crataegus zeigt Figur 3.

Die Erfindung umfaßt die Verwendung eines Spezialextraktes aus Crataegus zur Behandlung allergischer und insbesondere asthmatischer Erkrankungen, die u.a. durch einen erhöhten Immunglobulin E-Gehalt des Blutserums und durch die Freisetzung von Mediatoren, charakterisiert sind. Klinische Beispiele für allergische Erkrankungen sind nach Ring (1992): Anaphylaxie, allergische Rhinitis, allergisches Asthma bronchiale, allergische Konjunktivitis, allergische Urticaria und allergische Gastroenteritis. Der bezeichnete Spezialextrakt ist zur Behandlung von allergischen Erkrankungen sämtlicher Organe geeignet. Der Extrakt kann enteral, parenteral, topisch oder durch Inhalation verabreicht werden.

Die Erfindung hat erhebliche klinische Bedeutung, da insbesondere bei Kindern Allergien und asthmatische Erkrankungen stark im Zunehmen begriffen sind und ein Mangel an nebenwirkungssarmen Therapeutika besteht.

**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Herstellung eines speziellen Extraktes aus Blättern, Blüten und/oder Früchten von Crataegus monogyna oder Crataegus oxyacantha mit den Verfahrensschritten:

- Extraktion mit einem herkömmlichen Extraktionsmittel
- 5 Herstellung einer wässrigen Lösung des Extraktes
- Erhitzen der wässrigen Lösung zur Bildung höhermolekulärer kondensierbarer Flavane
- Abfiltrieren der beim Erhitzen ausgefällten Bestandteile.

10 2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem das Erhitzen und Abfiltrieren wiederholt ausgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, bei dem das Erhitzen auf über 100 °C erfolgt.

15 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei dem die erhaltene Lösung auf einen Gehalt an kondensierbaren Flavanen zwischen 5 und 100 µg/ml eingestellt wird.

5. Extrakt von Blättern, Blüten und/oder Früchten von Crataegus monogyna oder Crataegus oxyacantha, herstellbar mit einem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4.

20 6. Verwendung des Extraktes nach Anspruch 5 zur Behandlung allergischer Erkrankungen.

7. Verwendung des Extraktes nach Anspruch 5 zur Behandlung von intrinsischem oder extrinsischem Asthma.

FIG. 1: Hemmung der IgE-Freisetzung durch einen Spezialextrakt aus *Crataegus*

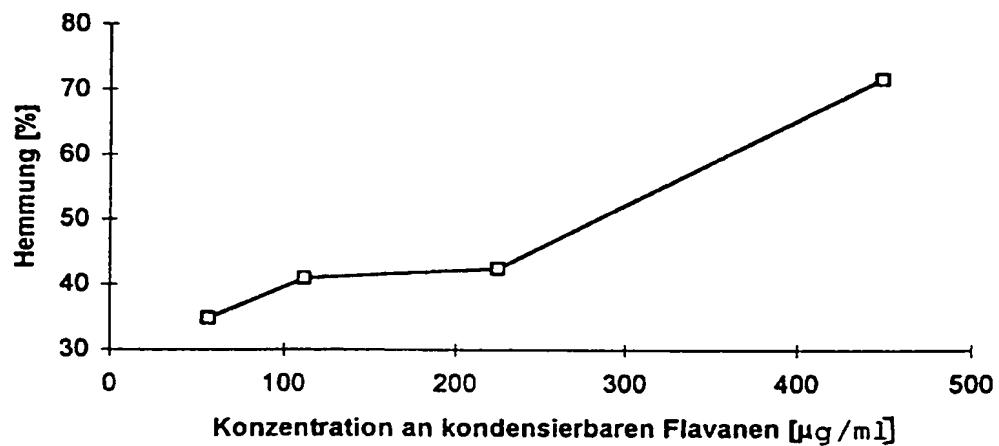


FIG. 2:  
Hemmung des Zellwachstums durch einen Spezialextrakt aus *Crataegus*

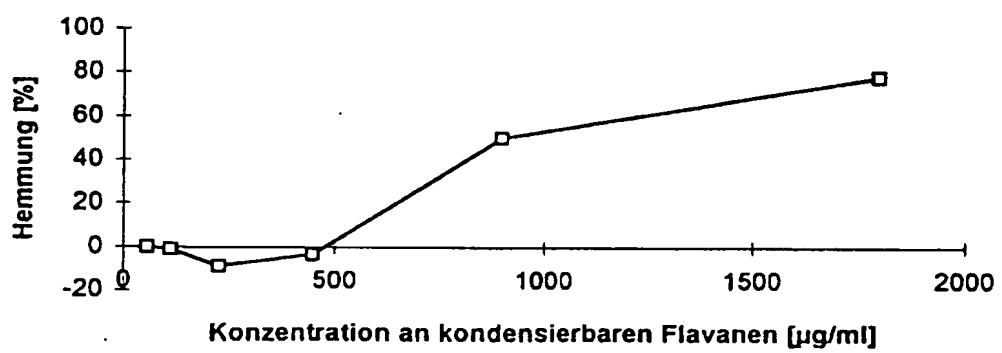
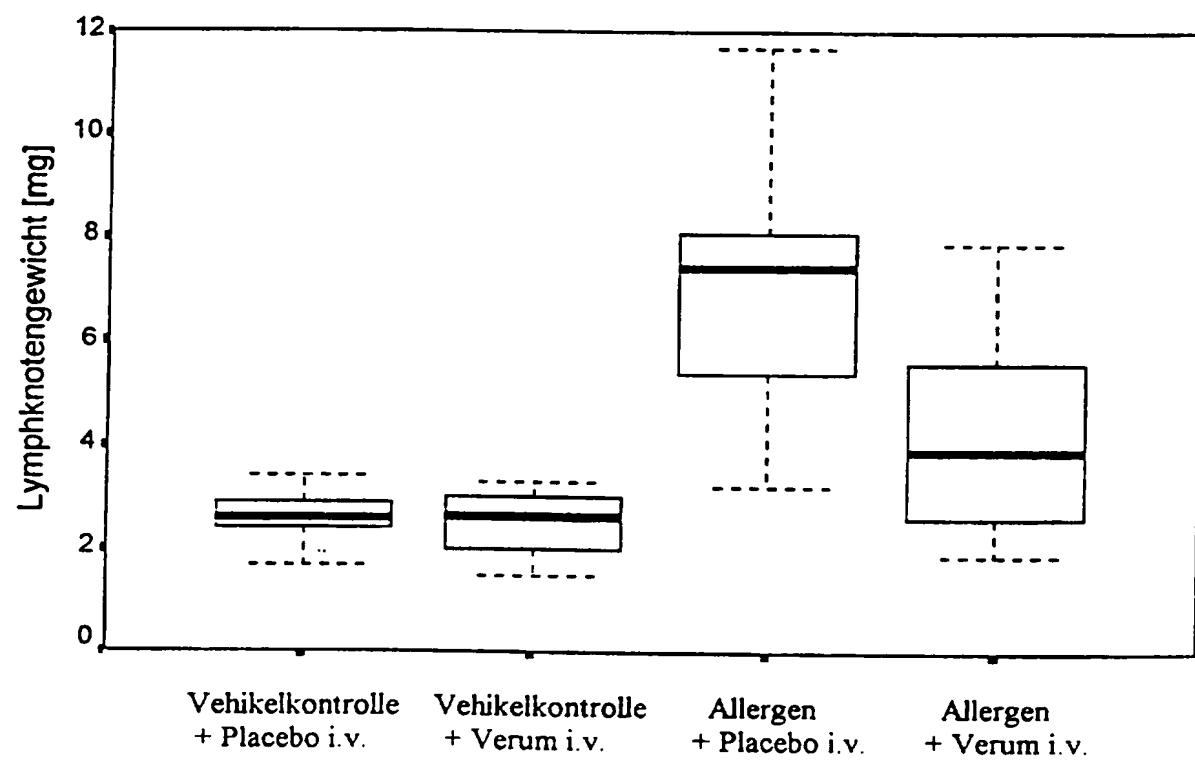


FIG. 3: Hemmung der allergischen Lymphknotenproliferation durch eine Extraktlösung von *Crataegus*



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 95/01531

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 6 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,876 441 (BYK-GULDEN LOMBERG, CHEMISCHE FABRIK G.M.B.H.) 11 May 1953 ---	
A	DE,A,11 01 697 (DR. RER. NAT. RUDOLF ULLSPERGER) 9 March 1961 ---	
A	DE,A,908 908 (DR. WILLMAR SCHWABE G. M. B. H.) 12 April 1954 ---	
A	ARZNEIMITTEL FORSCHUNG DRUG RESEARCH., vol. 17, no. 4, 1967, AULENDORF DE, pages 490-491, XP002000953 -----	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 April 1996

Date of mailing of the international search report

23.04.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 95/01531

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **6-7**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Remark: Although claims 6-7 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out, based on the indicated effects of the compound or composition.

2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 95/01531

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-876441		NONE	
DE-A-1101697		NONE	
DE-A-908908		NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Patent  
PCT/DE 95/01531

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K35/78

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE,A,876 441 (BYK-GULDEN LOMBERG, CHEMISCHE FABRIK G.M.B.H.) 11.Mai 1953 ---	
A	DE,A,11 01 697 (DR. RER. NAT. RUDOLF ULLSPERGER) 9.März 1961 ---	
A	DE,A,908 908 (DR. WILLMAR SCHWABE G. M. B. H.) 12.April 1954 ---	
A	ARZNEIMITTEL FORSCHUNG DRUG RESEARCH., Bd. 17, Nr. 4, 1967, AULENDORF DE, Seiten 490-491, XP002000953 -----	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*' A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*' E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*' L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*' O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*' P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- \*' T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*' X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfunderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*' Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfunderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*' &' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19.April 1996

Abschiedsdatum des internationalen Recherchenberichts

23.04.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rempp, G

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internatior : Aktenzeichen

PCT/DE95/01531

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt I auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. 6-7

weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 6-7 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

2.  Ansprüche Nr.

weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3.  Ansprüche Nr.

weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.

2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hatte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu einer Patentfamilie gehören

Internationales Patentamt

PCT/DE 95/01531

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-876441		KEINE	
DE-A-1101697		KEINE	
DE-A-908908		KEINE	